

INFECCIONES SECUNDARIAS EN PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE TOCANTINS, BRASIL



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

Infeções secundárias em pacientes internados por COVID-19 em um Hospital Público do Tocantins, Brasil

Secondary infections in patients admitted for COVID-19 in a Public Hospital of Tocantins, Brazil

Anderson Barbosa Baptista^{*1}, Douglas Ferreira de Souza², Letícia Fernanda Ramos³

¹Laboratório de Microbiologia-Coordenação de Medicina, Biomédico, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil.

²Laboratório de Microbiologia, Biomédico, CEULP ULBRA, Palmas, Brasil.

³Laboratório Neolab Diagnóstico Clínico, Biomédica, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Brasil.

*Correspondência: Laboratório de Microbiologia, Coordenação de Medicina, Av. NS 15, 109 Norte, Palmas, Tocantins, Brasil. CEP:77.010-090. E-mail- biomeddu@yahoo.com.br.

Artigo recebido em 21/04/2021 aprovado em 28/04/2022 publicado em 11/05/2022.

RESUMO

As infecções secundárias hospitalares podem ocorrer após a fase inicial ou durante a fase de recuperação de uma infecção respiratória viral, por um outro microrganismo. Muitos pacientes com COVID-19 têm adquirido infecções bacterianas secundárias nos hospitais, provocadas por cepas resistentes a vários antimicrobianos. As infecções hospitalares são graves problemas de saúde pública, pois aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes, além de promover pressão seletiva dos microrganismos. Objetivou-se o registro de casos de infecção secundária em um hospital público do Estado do Tocantins. Foram coletados os resultados de cultura e antibiograma de infecção secundária, após confirmação de infecção pela COVID-19. As amostras foram coletadas pelo Laboratório do Hospital, semeadas em meios de cultura específicos (Mueller Hinton, MacConkey e Cromogênico) e provas bioquímicas. Em seguida foram submetidos ao teste de concentração inibitória mínima (MIC). As cepas mais prevalentes foram a *A. baumannii* (28,0%) e a *K. pneumoniae* (24,0%), no trato respiratório e região anal (*swab* retal). Foi observado um perfil de multirresistência, em todas as cepas isoladas. A identificação de infecção secundária bacteriana reforça a necessidade de criar estratégias de controle mais eficazes que reduzam a infecção hospitalar e a circulação de cepas multirresistentes, ampliando os processos profiláticos e de educação continuada.

Palavras-chave: Infecção Hospitalar; Resistência bacteriana a antibióticos; Infecção secundária.

ABSTRACT

*Secondary nosocomial infections can occur after the initial phase or during the recovery phase of a viral respiratory infection by another microorganism. Many patients with COVID-19 have acquired secondary bacterial infections in hospitals, caused by strains resistant to various antimicrobials. Nosocomial infections are serious public health problems, as they increase patient morbidity and mortality, in addition to promoting selective pressure from microorganisms. The objective was to register cases of secondary infection in a public hospital in the State of Tocantins. Culture and antibiogram results were collected from patients with suspected secondary infection, after confirmation of infection by COVID-19. The samples were collected by the Hospital Laboratory, seeded in specific culture media (Mueller Hinton, MacConkey, and Chromogenic), and biochemical tests. Then they were submitted to the minimum inhibitory concentration (MIC) test. The most prevalent strains were *A. baumannii* (28.0%) and *K. pneumoniae* (24.0%), in the respiratory tract and anal region (rectal swab). A multidrug resistance profile was observed in all isolated strains. The identification of secondary bacterial infection reinforces the need to create more*

effective control strategies that reduce hospital infection and the circulation of multiresistant strains, expanding prophylactic and continuing education processes.

Keywords: *Hospital Infection; Bacterial resistance to antibiotics; Secondary infection.*

RESUMEN

*Las infecciones nosocomiales secundarias pueden ocurrir después de la fase inicial o durante la fase de recuperación de una infección respiratoria viral, por otro microorganismo. Muchos pacientes con COVID-19 han adquirido infecciones bacterianas secundarias en hospitales, causadas por cepas resistentes a varios antimicrobianos. Las infecciones nosocomiales son problemas graves de salud pública, ya que aumentan la morbilidad y la mortalidad de los pacientes, además de promover la presión selectiva de los microorganismos. El objetivo fue registrar casos de infección secundaria en un hospital público del estado de Tocantins. Los resultados del cultivo y del antibiograma se obtuvieron de los pacientes con sospecha de infección secundaria, después de la confirmación de la infección por COVID-19. Las muestras fueron recolectadas por el Laboratorio del Hospital, sembradas en medios de cultivo específicos (Mueller Hinton, MacConkey y Cromogénicos) y pruebas bioquímicas. Luego se sometieron a la prueba de concentración mínima inhibitoria (MIC). Las cepas más prevalentes fueron *A. baumannii* (28,0%) y *K. pneumoniae* (24,0%), en el tracto respiratorio y la región anal (hisopo rectal). Se observó un perfil de resistencia a múltiples fármacos en todas las cepas aisladas. La identificación de la infección bacteriana secundaria refuerza la necesidad de crear estrategias de control más efectivas que reduzcan la infección hospitalaria y la circulación de cepas multirresistentes, ampliando los procesos profilácticos y de educación continua.*

Descriptor: *Infección hospitalaria; Resistencia bacteriana a los antibióticos; Infecção secundária.*

INTRODUCCION

La infección hospitalaria es aquella que se adquiere después del ingreso hospitalario que se manifiesta durante o después de la hospitalización, cuando se asocia a la hospitalización o procedimientos hospitalarios (PADRÃO et al., 2010; MICHELIN et al., 2018), convirtiéndose en un problema de salud pública, con muchos casos de mortalidad, ya que suelen estar relacionados con pacientes que tengan enfermedades graves, intervenciones médicas y quirúrgicas y complicaciones relacionadas a estas (KHAN et al., 2017).

El entorno hospitalario implica la exposición de los profesionales de la salud y otros trabajadores a una variedad de riesgos, especialmente biológicos, lo que hace un lugar propicio a diversos tipos de infecciones y para el aumento significativo de bacterias resistentes a los antimicrobianos (BAUR et al., 2017). Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son más susceptibles, ya que hay pacientes críticamente enfermos, procesos invasivos como sondas respiratorias, catéteres venosos centrales,

catéteres arteriales y urinarios y el uso de muchos antimicrobianos de amplio espectro (LIU et al., 2021).

Las infecciones secundarias por bacterias se instalan en un paciente cuando está debilitado y en tratamiento por una infección más antigua (primaria), como influenza, son comunes en infecciones del tracto respiratorio y pueden agravar el estado del paciente, pues con el epitelio pulmonar comprometido, favorece la diseminación bacteriana (LANGFORD et al., 2020). Las infecciones bacterianas secundarias suelen aparecer de 4 a 7 días después de los primeros síntomas de la gripe y pueden persistir durante varias semanas (ROQUILLY e TROTTEIN, 2017). Es importante resaltar que las infecciones secundarias pueden ocurrir de persona a persona y en la atención de emergencias, por ejemplo, donde se reciben pacientes con todo tipo de patologías, son “puertas abiertas” para el ingreso y propagación de patógenos por el ambiente y la consecuente transmisión cruzada (KI et al., 2019).

Los microorganismos normalmente implicados son *Stenotrophomonas maltophilia*,

Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, pueden presentar resistencia a varios antimicrobianos y suelen causar complicaciones como bacteriemia, sepsis y neumonía severa (ANDRADE e CASTRO, 2016; ZHONG et al. 2020).

Los procedimientos invasivos, como la ventilación mecánica pueden aumentar el riesgo de contaminación, en Wuhan, China, se aislaron bacterias en cultivo de infecciones secundarias, al comienzo de la epidemia de COVID-19, *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* y hongos *Aspergillus flavus* e *Candida* sp (ZHONG et al., 2020).

La resistencia a los antimicrobianos es un gran problema de salud pública y las enfermedades graves que requieren tratamiento con antibióticos terminan comprometidas, el futuro puede estar ligado a la falta de antibióticos para tratar infecciones, con la necesidad de crear nuevos medicamentos. Las infecciones causadas por bacterias resistentes aumentan la morbilidad, la mortalidad y aumentan los costos de hospitalización (ALÓS 2015; MASTERTON et al., 2016).

Los sitios topográficos afectados por infección hospitalaria pueden estar relacionados con procedimientos invasivos realizados, como ventilación mecánica, traqueotomía, sondaje vesical, sonda nasogástrica, sonda vesical de retardo, pues ocurre colonización y / o aspiración de microorganismos de microbiota endógena o exógena y de superficies contaminadas son los mecanismos que las bacterias, hongos y virus pueden invadir las vías respiratorias, sanguíneas, urinarias, y otras (OLIVEIRA et al., 2021).

El objetivo de este estudio fue registrar resultados de infecciones secundarias y sus

resistencias a antimicrobianos de pacientes hospitalizados con COVID-19, en un Hospital Público de Tocantins.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico de casos de infecciones por COVID-19 que presentaron infecciones secundarias por cepas bacterianas. Los resultados de cultura y antibiograma fueron recolectados en el Laboratorio de Análisis Clínicos vinculado al hospital, sin acceso a datos de pacientes. Se recogió la topografía de la infección y la cepa asociada. Se incluyó en el estudio los resultados de las unidades de cuidados intermedios e intensivos de COVID-19. Se utilizó el banco de datos del laboratorio, referente a cepa aislada, la topografía y el perfil de resistencia.

En el laboratorio, se sembraron en agar sangre de cordero, agar Mac Conkey y agar Cromogénico, en cabina de flujo laminar. Tras el aislamiento de las colonias, se realizó la serie bioquímica para tubos gramnegativos y el Sistema Bactray de Laborclin (KONEMAN et al. 2008; OLIVEIRA et al., 2017; LABORCLIN 2019). Las muestras se sometieron a la prueba de resistencia a los antimicrobianos mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM). La sensibilidad a los antimicrobianos se evaluó de acuerdo con los documentos de la versión brasileña del Comité Europeo de Susceptibilidad Antimicrobiana (versión EUCAST / BrCAST), según lo determinado por el Ministerio de Salud / Secretaría de Vigilancia Sanitaria, de acuerdo con la Ordenanza 64 de 11 de diciembre de 2018.

Proyecto de infecciones hospitalarias autorizado por el Comité de Ética en Investigación de Universidade Federal do Tocantins, CAAE: 02314818.7.0000.5519.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las infecciones secundarias que afectan a los pacientes en los hospitales suelen ser causadas por cepas multirresistentes y son un problema importante de salud pública, ya que aumentan la estancia hospitalaria, la morbilidad y mortalidad, además de producir presión selectiva. Este estudio es fundamental para comprender la transmisión vertical en el hospital, la resistencia a los antimicrobianos y los principales sitios afectados (RAWSON et al. 2020; RIPA et al. 2021).

Fueron 25 muestras positivas de infección secundaria, recolectadas desde agosto de 2020 hasta marzo de 2021, de un total de 400 hospitalizados por COVID, lo que representa un porcentaje del 6.25%. Las cepas más prevalentes fueron *A. baumannii* (28%) y *K. pneumoniae* (24%), especies que suelen estar asociadas con infecciones nosocomiales (Tabla 1). Aunque el porcentaje de infecciones secundarias no es alto, existen cepas multirresistentes circulantes que pueden indicar riesgos que son de contaminación cruzada y complicaciones del tratamiento, con posibilidades de prescripciones de muchos antibióticos.

Klebsiella sp (*K. pneumoniae* y *K. oxytoca*) *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, y *Staphylococcus* spp fueron las cepas más prevalentes en un estudio en el Norte de Brasil, Pará, en su mayoría en infección de la sangre y con registro de multirresistencias. En el análisis del consumo de los antimicrobianos, fue registrado una disminución en el uso de algunos antimicrobianos, como betalactámicos y vancomicina. Esas disminuciones atribuyen a las acciones del programa de racionalización de antimicrobianos y control sobre el uso de estas drogas, no obstante, otras todavía siguen siendo muy consumidas, entonces concluyen que hay mucho lo que hacer y mejorar en

las prescripciones y exámenes, con más conciencia para el uso racional y para la reducción de resistencias (FURTADO et al., 2019).

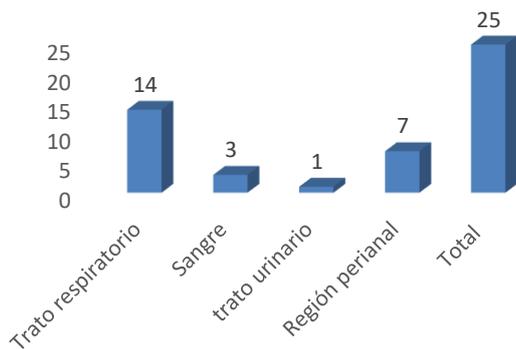
Es importante considerar la importancia de realizar cultivo y antibiograma para aislar el microorganismo causante de la infección y comprender el perfil de resistencia, la circulación en el ambiente y cuál sería el mejor protocolo de terapia. Un estudio de MENEZES et al. (2016) en el ambiente de UCI registraron que en las 76 historias clínicas, en 2014, no hubo solicitudes de cultivo y antibiograma y que utilizaron 12 tipos de antimicrobianos, con una mayor prevalencia de cefalotina, resultando en una sola muerte. No hay informes de reinfección o secuelas, ellos concluyeron el estudio comprobando que en su mayoría se utilizarán antibióticos profilácticos, sin hacer cultivo de control, favoreciendo la presión selectiva.

Tabla 1. Distribución de especies bacterianas en relación al tipo de muestra (25), de un hospital público de Tocantins. (n) número de cepas aisladas.

Sitio de infección	Especie bacteriana (n)
Sistema respiratorio	<i>Serratia</i> sp (3)
	<i>A. baumannii</i> (5)
	<i>P. aeruginosa</i> (3)
Sangre	<i>K. pneumoniae</i> (1)
Tracto Gastrointestinal (hisopo rectal)	<i>A. baumannii</i> (1)
	<i>S. marcescens</i> (3)
	<i>Serratia</i> sp (1)
	<i>K. pneumoniae</i> (5)
	<i>A. baumannii</i> (1)
Tracto Urinario	<i>S. marcescens</i> (1)
	<i>S. marcescens</i> (1)

En relación a la distribución de las infecciones hospitalarias, por topografía, se observó que el sitio con mayor prevalencia de infecciones fue el tracto respiratorio (56,0%) seguido de la región rectal (28,0%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de infecciones secundarias por topografía (sitio de infección).



La búsqueda de pacientes con infecciones graves, con bacterias resistentes, es fundamental para el control de brotes en el ámbito hospitalario, para ello se recomienda el uso de hisopo en la región perianal (RICHTER y MARCHAIM, 2017; AIRES, 2017). La producción de enterobacterias y betalactamasas y carbapenemasa se ha generalizado en los últimos tiempos y se ha convertido en un gran desafío de tratamiento, por lo que se recomienda el hisopado rectal, que es un método rápido y económico, para detectar bacterias multi-resistentes de colonización entérica (PASTENA et al., 2018).

A. baumannii y *K. pneumoniae* son microorganismos oportunistas y contaminantes de la superficie, tienen varios factores de virulencia, afectan a muchos pacientes hospitalizados en estado grave y pueden tener resistencia a múltiples fármacos (YADAV et al., 2020; ZHU et al., 2020). Este estudio demuestra la gravedad de la circulación y la infección de estas cepas, por ser las más prevalentes y de alta resistencia.

La resistencia a antimicrobianos en cepas provenientes de hospitales es un gran desafío, y evidenciamos en este estudio que todas las cepas aisladas, presentaron varios antimicrobianos resistentes. Eso sugiere una amplia circulación de estos perfiles en el ambiente hospitalario y que puede ser un potencial contaminante de superficies y de profesionales (persona a persona), favoreciendo la contaminación cruzada. Se observa que el tratamiento está restringido, y así el paciente que ya tiene una infección primaria, generalmente en estado grave en la UCI, tendrá que ser tratado por otro proceso infeccioso (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil de resistencia de cepas aisladas de infecciones, utilizando la técnica de concentración inhibitoria mínima. R- resistente; S - sensible.

<i>Serratia</i> sp	Amikacina	R
	Amoxicilina+Clavulanato	R
	Ampicilina	R
	Aztreonam	R
	Cefepime	R
	Ceftazidima	R
	Ciprofloxacina	R
	Colistina	R
	Fosfomicina	S
	Gentamicina	R
	Imipenem	R
	Levofloxacina	R
	Meropenem	R
	Piperacilina+Tazobactam	R
Sulfametoxazol/Trimetoprima	R	
<i>K. pneumoniae</i>	Tobramicina	S
	Carbapenemicos	R

<i>A. baumannii</i>	Amikacina	R	
	Gentamicina	R	
	Imipenem	R	
	Levofloxacina	R	
	Meropenem	R	
	Sulfametoxazol/Trimetoprima	R	
<i>P. aeruginosa</i>	Tobramicina	S	
	Amikacina	S	
	Aztreonam	S	
	Cefepime	R	
	Ceftazidima	R	
	Ciprofloxacina	R	
	Colistina	R	
	Gentamicina	S	
	Imipenem	R	
	Levofloxacina	R	
	Meropenem	R	
	Piperacilina+Tazo	R	
	Tobramicina	R	
<i>A. baumannii</i>	Carbapenemicos	R	
	<i>K. pneumoniae</i>		
<i>K. pneumoniae</i>	Amikacina	R	
	Amoxicilina+Clavulanato	R	
	Ampicilina	R	
	Aztreonam	R	
	Cefepime	R	
	Cefoxitina	R	
	Ceftazidima	R	
	Ceftriaxona	R	
	Ciprofloxacina	R	
	Cloranfenicol	S	
	Gentamicina	S	
	Imipenem	R	
	Levofloxacina	R	
	Meropenem	R	
	Ofloxacina	R	
	Piperacilina+Tazo	R	
	Sulfametoxazol/Trimetoprima	R	
	<i>Serratia marcescens</i>	Amikacina	S
		Amoxicilina+Clavulanato	R
		Ampicilina	R
Aztreonam		R	
Cefepime		R	
Ceftazidima		R	
Ciprofloxacina		R	
Colistina		R	
Fosfomicina		S	
Gentamicina		S	
Imipenem		R	
Levofloxacina		R	
Meropenem		R	
Piperacilina+Tazobactan		R	
Sulfametoxazol/Trimetoprima	S		
Tobramicina	S		

La resistencia de *K. pneumoniae* por carbapenémicos, es decir, productores de carbapenemasas, se asocia a una mayor probabilidad de muertes y dificultades en el tratamiento (ALÓS 2015). El estudio realizado por OCHONSKA et al., (2021) detectó varios genes de resistencia como bla KPC-2, bla OXA-48, bla VIM1, demostrando así

diseminación clonal en el Hospital, confirmando resistencia a antibióticos betalactámicos, productores de carbapenemasas. Los carbapenémicos pueden ser el último recurso en el tratamiento eficaz de infecciones graves causadas por bacterias multirresistentes. La mayoría de los microorganismos productores de KPC también expresan β -lactamasas,

que poseen genes que confieren resistencia a otros antimicrobianos, es decir, aminoglucósidos, fluoroquinolonas o cotrimoxazol.

La presencia de cepas multi-resistentes en los aislados identificados es parte de los estudios que revelan que *A. baumannii* ha adquirido resistencia a la amplia gama de antimicrobianos en los últimos años, generalmente a través de la transferencia horizontal de genes de resistencia (ANTUNES et al., 2014).

Un estudio que describe la prescripción de antibióticos en el servicio de urgencias refleja hasta qué punto todavía existe un uso indebido de estos medicamentos. En el estudio sobre prescripción de antibióticos, la mayoría acudió al tratamiento y una minoría a profilaxis. Los investigadores evaluaron que en urgencias se prescribieron muchos antibióticos de forma inadecuada, 1 de cada 3 pacientes, justificados por ser de amplio espectro, asociados o no necesarios, aumentando el riesgo de efectos adversos, contaminación cruzada, presión selectiva, y por lo tanto concluyen que la administración inadecuada de antibióticos puede provocar eventos adversos innecesarios, fracaso del tratamiento y resistencia a los antimicrobianos (DENNY et al., 2019).

En 2011 en otro análisis en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, hospital escuela de tercer nivel, de Buenos Aires, Argentina, se registró el tratamiento antibiótico había sido inadecuado en 35,6%, pues no requerían, 61% de los pacientes recibieron un antibiótico de mayor espectro que el requerido. La duración del tratamiento fue más larga que lo requerido en 29,3%. La vulnerabilidad de los niños a complicaciones lleva a los pediatras a indicar antibióticos con mayor frecuencia que a otros especialistas, sin embargo no es visto por los profesionales el posible impacto en el niño y la institución en cuanto a toxicidad y la resistencia a los

antimicrobianos, prolongación de la hospitalización y costos de la atención de la salud, así concluyen que las instituciones que utilizan programas para el uso de antimicrobianos pueden prevenir esas situaciones (RUVINSKY et al., 2011).

Otro estudio de 2015, en el mismo hospital, señaló que *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* fueron las cepas que tuvieron mayor prevalencia en muestras clínicas, esto nos sugiere que estas cepas llevan tiempo circulando, probablemente adquiriendo resistencia y que hasta hoy no pudo ser eliminadas (BAPTISTA et al., 2015).

El uso empírico de antimicrobianos ocurre en situaciones específicas, WU et al., (2020) destacaron que, en pacientes con insuficiencia respiratoria leve a moderada consistente, positivo para COVID-19, y sin signos de infección bacteriana, los antibióticos pueden ser evitados, pero en caso del paciente presentar complicaciones y septicemia, que pueden estar relacionadas a infección nosocomial bacteriana secundaria, el uso empírico de antimicrobianos es fundamental, hasta que haya la confirmación de la infección por cultura y antibiograma. Esas acciones ayudan en el control de la presión selectiva en el hospital y el uso racional de antimicrobianos. Es necesario que la conciencia para el cambio de situaciones de riesgo sea considerada, pues mientras haya bacterias resistentes en circulación habrá más muertes y hospitalización más prolongada.

CONCLUSIÓN

Las infecciones secundarias, causadas por cepas bacterianas multiresistentes, en pacientes con COVID-19, en mayor porcentaje en el tracto respiratorio, son graves problemas de salud pública, pues además de las complicaciones del virus, esas cepas dificultan el tratamiento, pues reducen las

posibilidades de selección de antimicrobianos, promoviendo aumento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Para que haya disminución de la circulación de cepas resistentes en el entorno hospitalario, es necesario crear estrategias de control de surtos, vigilancia epidemiológica, rastreo microbiológico, antisepsia, eliminación de aerosoles e de contaminación cruzada, la formación continua de los profesionales, la actuación constante de la CCIH, otras medidas preventivas individuales y colectivas adecuadas, y el cribado epidemiológico de cepas son requisitos imperativos.

Es imprescindible comprender la proporción de pacientes con COVID-19 e infección bacteriana y así detectar las necesidades de cambios, análisis y reglas de prescripción de antimicrobianos, para reducir el uso excesivo y crear reglas para el control de manejo de ellos. No es tan sencillo adecuar el hospital a cumplir todas las recomendaciones, pues hay un conjunto de situaciones que deben de ser consideradas, que incluyen el dinero del gobierno, la administración en los sectores del hospital y las relaciones entre las personas, para crear intervenciones efectivas.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Universidade Federal do Tocantins y al Laboratorio Neolab Diagnóstico Clínico.

Todos los autores han declarado que no existe ningún conflicto de intereses potencial con respecto a este artículo.

REFERENCIAS

AIRES, C. A. M. Caracterização fenotípica e molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* multi-resistentes oriundos de swab retal de vigilância de hospitais de diferentes estados brasileiros. 2017.

138 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

ALÓS, J.I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.** v. 33, n. 10, p. 692–699, 2015.

ANDRADE, E.S. e CASTRO, A.A.P. A importância da educação em saúde para o controle da infecção hospitalar. **J. Orof. Investig.** v.3, n.1, p. 43-52, 2016.

ANTUNES, L.C.; VISCA, P.; TOWNER, K.J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. **Pathog. Dis.** v.71, n.3, p. 292-301, 2014.

BAPTISTA, A.B.; RAMOS, J. M. M.; NEVES, R. R.; SOUZA, D. F.; PIMENTA, R. S. Diversidade de bactérias ambientais e de pacientes no Hospital Geral de Palmas-TO **J. Bioen. Food Sci.** v.02, n.4, p. 160-164, 2015.

BAUR, D.; GLADSTONE, B.P.; BURKERT, F.; CARRARA, E.; FOSCHI, F.; DÖBELE, S.; TACCONELLI, E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis, **The lancet infectious disease**, v. 17, n. 9, p. 990-1001, 2017.

DENNY KJ, GARTSIDE JG, ALCORN K, CROSS JW, MALONEY S, KEIJZERS G. Appropriateness of antibiotic prescribing in the Emergency Department. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 74, n. 2, p.515-520, 2019.

FURTADO, D. M. F.; SILVEIRA, V. S.; CARNEIRO, I.C. DO R. S.; FURTADO, D. M. F., e KILISHEK, M. P. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Revista Pan-Amazônica de Saúde.** v. 10, e201900041, 2019.

KHAN, H.A.; BAIG, F.K.; MEHBOOB, R.HIDE details Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.** v. 7, Issue 5, 2017.

KI, H.K.; HAN, S.K.; SON, J.S.; PARK, S.O. Risk of transmission via medical employees and importance of routine infection-prevention policy in a nosocomial

outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS): a descriptive analysis from a tertiary care hospital in South Korea. **BMC Pulm. Med.** v.19, n.1, p.190, 2019.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, D. C.; WINN JR., W. C. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LABORCLIN. **Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda.** Disponível em: https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/sistema_bactray_880108_880109_880110.pdf. Acesso em: 21/10/2021. 2019.

LANGFORD, B. J.; SO, M.; RAYBARDHAN, S.; LEUNG, V.; WESTWOOD, D.; MACFADDEN, D. R.; SOUCY, J. R.; DANEMAN, N. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** v.26, n.12, p.1622–1629, 2020.

LIU, Z.M.D.; ZHANG, X.M.D.; ZHAI, Q.M.D. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery, **Medicine.** v.100, n.4, e24162, 2021.

MASTERTON, R.G.; BASSETTI, M.; CHASTRE, J.; MACDONALD, A.G.; RELLO, J.; SEATON, R.A.; WELTE, T.; WILCOX, M.H., WEST P. Valuing antibiotics: The role of the hospital clinician. **Int. J. Antimicrob. Agents.** v.54, n.1, p.16-22, 2019.

MENEZES, J.M.R.; PORTO, M.L.S.; PIMENTA, C.L.R.M. Perfil da infecção bacteriana em ambiente hospitalar. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.** v. 15, n. 2, p. 199-207, 2016

MICHELIN, A. F. e FONSECA, M.R.C.C. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. **Nursing (São Paulo),** v.21, n. 236, p. 2037-2041, 2018.

OCHONSKA, DOROTA; KLAMINSKA-CEBULA, HANNA; DOBRUT, ANNA; BULANDA, MALGORZATA; BRZYCHCZY-WLOCH, MONIKA. Clonal Dissemination of KPC-2, VIM-1, OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST147 in Katowice, Poland. **Pol. J. Microbiol.** v.70, n.1, p. 107-116, 2021.

OLIVEIRA, A.Z.; OLIVEIRA, M.L.C.; CARDOSO, F.R.G.; SIQUEIRA, S.S. Profile of patients presenting hospital-acquired infection at intensive care units of public hospitals. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção.** v. 10, n. 4, p.1-7, 2021.

OLIVEIRA, M.E.F.; ARAÚJO, D.G.; OLIVEIRA, S.R. Resistance of non-fermenting Gram-negative bacilli isolated from blood cultures from an emergency hospital. **J. Brasil. de Patol. Med. Lab.** v. 53, n. 2, p. 87-91, 2017.

PADRÃO M.C. MARINA LATERÇA MONTEIRO, NATÁLIA RAYE MACIEL, FLÁVIA FREITAS CUNHA FAZOLI VIANA, NÉLIO ARTELES FREITAS Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Clin. Med.** v.8, n.2, p. 125-8, 2010.

PASTENA, M.; PAIELLA, S.; AZZINI, A.M.; MARCHEGANI, G.; MALLEO, G.; CIPRANI, D.; MAZZARIOL, A.; SECCHETTIN, E.; BONAMINI D.; GASPARINI C.; CONCIA, E.; BASSI, C.; SALVIA, R. Preoperative surveillance rectal swab is associated with an increased risk of infectious complications in pancreaticoduodenectomy and directs antimicrobial prophylaxis: an antibiotic stewardship strategy? **HPB (Oxford).** n. 6, p. 555-562, 2018.

RAWSON, T.M.; MOORE, L.S.P.; ZHU, N.; RANGANATHAN, N.; SKOLIMOWSKA, K.; GILCHRIST, M., et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clin. Infect. Dis.** v.71, n.9, p. 2459-2468, 2020.

RICHTER, S. S.; MARCHAIM, D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? **Virulence.** v. 8, n. 4, p. 417–426, 2017.

RIPA, M.; GALLI, L.; POLI, A.; OLTOLINI, C.; SPAGNUOLO, V.; MASTRANGELO, A. et al. COVID-BioB study group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. **Clin. Microbiol. Infect.** v.27, n.3, p. 451-457, 2021.

ROQUILLY A, TROTTEIN F. La grippe et les surinfections bactériennes - Menaces et traitements [Influenza and secondary bacterial infections: threats

and treatments]. **Med. Sci.** v.33, n. 5, p. 528-533, 2017.

RUVINSKY S; MÓNACO, A; PÉREZ, G. TAICZ, M.; INDA, L.; KIJKO, I.; CONSTANZO, P. Y BOLOGNA, R. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. **Rev. Panam. Salud Publica.** v. 30, n. 6, p. 580-585, 2011.

WU, C.P.; ADHI, F.; HIGHLAND, K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. **Cleve. Clin. J. Med.** v.87, n.11, p.659-663, 2020.

YADAV, S.K.; BHUJEL, R.; HAMAL, P.; MISHRA, S.K.; SHARMA, S.; SHERCHAND, J.B. Burden of

Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Hospitalized Patients in a Tertiary Care Hospital of Nepal. **Infect. Drug Resist.** v. 3, n. 13, p. 725-732, 2020.

ZHONG, H.; WANG, Y.; SHI, Z.; ZHANG, L.; REN, H.; HE, W.; et al. Characterization of Microbial Co-infections in the Respiratory Tract of hospitalized COVID-19 patients. **MedRxiv.** 2020.

ZHU, W.M.; YUAN, Z. e ZHOU, H.Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. **Antimicrob. Resist. Infect. Control.** v.9, n. 23,p.1-13, 2020.